



3

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 39 921 A 1**

⑤① Int. Cl. 7:
A 61 K 31/565
A 61 K 31/355

②① Aktenzeichen: 199 39 921.2
②② Anmeldetag: 23. 8. 1999
④③ Offenlegungstag: 1. 3. 2001

DE 199 39 921 A 1

⑦① Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦② Erfinder:
Heininger, Kurt, Prof. Dr.med., 40597 Düsseldorf,
DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ Kombination von Wirkstoffen zur Verlangsamung des Alterungsprozesses

⑤⑦ Die Erfindung betrifft eine pharmazeutisch wirksame Kombination, die

- a) 0,5-5 Gewichts-Teile Melatonin,
- b) 15-150 Gewichts-Teile Dehydroepiandrosteron,
- c) 30-250 Gewichts-Teile eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums und
- d) 0-400 Gewichts-Teile Vitamin E oder N-Acetylcystein enthält.

Die Kombination hat sich als wirksam zur Verlangsamung des Alterungsprozesses und zur Prävention von alterungsbedingten Erkrankungen erwiesen.

DE 199 39 921 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Kombination von Wirkstoffen zur Verlangsamung des Alterungsprozesses, die Verwendung der Kombination zur Herstellung eines Arzneimittels und insbesondere die Verwendung der Kombination zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verlangsamung des Alterungsprozesses und/oder zur Prävention von alterungsbedingten Erkrankungen.

Das Wohlergehen lebender Zellen und Organismen hängt von der Aufrechterhaltung verschiedener homöostatischer Regelkreise ab. Von vitaler Bedeutung ist der integrierte Kalzium-Energie-Redox-Haushalt. Dieser regelt die Energieproduktion, wobei Kalzium als Mediator zwischen Bedarf und Verbrauch dient und somit die dynamischen Gleichgewichte steuert. Eine Störung dieser Balance kann zu oxidativem Streß und zu autokatalytischen Degenerationsvorgängen führen.

Im Alter kommt es zu einer zunehmenden Unfähigkeit, die homöostatischen Gleichgewichte zu regulieren. Ursächlich dafür verantwortlich ist eine sukzessive Insuffizienz des neuroendokrinoimmunologischen Systems, vermittelt durch eine Abnahme von Hormonen und Wachstumsfaktoren, die die Aufrechterhaltung der Regelkreise unterstützen und optimieren. Andererseits entwickelt sich eine zunehmende Aktivität von hormonellen Systemen, die die Regelkreise destabilisieren. Insgesamt kommt es dadurch zu einem Verlust der Balance von schützenden und gefährdenden Agentien, mit der Folge eines zunehmenden zellulären metabolischen Stresses. Dieser metabolische Streß führt zu einer Abnahme der Reservekapazität und zunehmenden Vulnerabilität gegenüber Streßoren, zu einer Einschränkung der Funktion und letztendlich der Integrität von Zellen und Organsystemen und zu der bekannten altersspezifischen Zunahme von Morbidität und Mortalität.

In der Vergangenheit wurde verschiedentlich versucht, dem Fortschreiten des Alterungsprozesses durch Gabe einzelner Hormone Einhalt zu gebieten. So konnte in Labortieren die positive Wirkung von pharmakologischen oder physiologischen Dosen von Melatonin (Pierpaoli et al., *Exp Gerontol* 32: 587, 1997; Rasmussen et al., *Endocrinology* 140: 1009, 1999) und DHEA (Khorram et al., *J Gerontol* 52: M1, 1997; Morales et al., *Clin Endocrinol* 49: 421, 1998) auf Teilaspekte des Alterns dokumentiert werden. Dem gegenüber ließen sich bei Labortieren mit physiologischen Dosen keine eindeutigen lebensverlängernden Effekte nachweisen (Izmaylov et al., *Mech Ageing Dev* 106: 233, 1999; Miller and Crisp, *J. Am. Geriatr. Soc* 47: 960, 1999; Pugh et al., *Cancer Res.* 59: 1642, 1999).

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine pharmazeutisch wirksame Kombination anzugeben, die eine Verlangsamung des Alterungsprozesses beim Menschen und bei höheren Säugetieren bewirkt und zur Prävention von alterungsbedingten Erkrankungen verwendet werden kann.

Ein holistischer Ansatz zeigt, daß die Natur eine Vielzahl sich gegenseitig rückkoppelnder und parallel ablaufender synergistischer und antagonistischer Prozesse entwickelt hat. Der Alterungsprozeß ist kein stochastischer, sondern ein evolutionär gewollter Vorgang, in dem eine Reihe von abgestimmten Einzelprozessen zielgerichtet das Absterben des Organismus herbeiführt. Daher können punktuelle Eingriffe in das Netzwerk nicht in der Lage sein, den Alterungsprozeß nachhaltig zu verlangsamen. Vielmehr kann davon ausgegangen werden, daß sich nach Blockade eines einzigen Prozesses Umgehungskreisläufe adaptiv verstärken und die Prävention ins Leere läuft. Zum Beispiel steigen nach Gabe von Melatonin die Cortisol-Plasmaspiegel bei alten Frauen an (Cagnacci et al., *J Pineal Res* 22: 81, 1997). Deshalb läßt

sich die Zunahme des metabolischen Stresses nur durch Gabe einer Mischung verschiedener Hormone, Wachstumsfaktoren und protektiver Substanzen verzögern, die synergistisch mehrere Prozesse beeinflussen. Mögliche Bestandteile dieser Mischung sind: Neuropeptide Y (NPY), DHEA, Geschlechtshormone, Melatonin, Schilddrüsenhormone, Insulin oder Insulin-like growth factors (IGF), Neurotrophine, Somatostatin, Substance P, Glucocorticoid (GC)-Synthesehemmer sowie Antioxidantien und Antiphlogistika. Die Auswahl der Bestandteile richtet sich einerseits nach der Bequemlichkeit der Einnahme – dementsprechend ist die Gabe von Peptidhormonen (NPY, Insulin, Neurotrophine, Somatostatin, Substance P), die parenteral erfolgen müßte, als Prophylaktikum nicht sinnvoll. Andererseits ist die Stellung der Einzelsubstanzen im hormonellen Netzwerk von Bedeutung, d. h. die Möglichkeit, mit einer einzelnen Substanz mehrere konvergierende Prozesse zu beeinflussen. Einige altersspezifische Veränderungen von Hormonen können demnach durch andere Agenden synergistisch beeinflusst werden. So wirken DHEA und Melatonin der Insulinresistenz entgegen (Kimura et al., *Endocrinology* 139: 3249, 1998; Mukasa et al., *J Steroid Biochem Mol Biol* 67: 355, 1998; Rasmussen et al., *Endocrinology* 140: 1009, 1999). DHEA und Melatonin haben auch anti-GC-Aktivität. Da GC ursächlich an der Neurotrophin- und Somatostatin-Abnahme beteiligt sein können, können mit DHEA und Melatonin auch eventuell Veränderungen der Neurotrophin- und Somatostatin-Wirkungen günstig beeinflusst werden. Darüberhinaus wird DHEA in Androgene umgewandelt. Das Immunsystem als integraler Bestandteil des homöostatischen Netzwerks ist an dem funktionellen Niedergang durch Sekretion von akute-Phase-Proteinen beteiligt. Mittels niedrigdosierter nichtsteroidaler Antiphlogistika, z. B. Acetylsalicylsäure oder Indomethacin, lassen sich diese inflammatorischen Prozesse nachhaltig verhindern. Der alterungsabhängige metabolische Streß ist mit oxidativem Streß verbunden, der durch Vitamin E bzw. N-Acetylcystein eingedämmt werden kann. Bei postmenopausalen Frauen vervollständigen Östrogene sowie bei Älteren mit eingeschränkter Funktion der hypothalamisch-hypophysären-thyroidalen Achse ergänzt Thyroxin die erfindungsgemäße Mischung. Die o. g. Aufgabe wird durch eine Kombination von Wirkstoffen gelöst, die Melatonin, Dehydroepiandrosteron und mindestens ein nichtsteroidales Antiphlogistikum enthält.

Vorteilhaft enthält die Kombination zusätzlich Vitamin E und/oder N-Acetylcystein. Die erfindungsgemäße Kombination ist vorteilhaft folgendermaßen zusammengesetzt:

- a) 0,5–5 Gewichts-Teile Melatonin
- b) 15–150 Gewichts-Teile Dehydroepiandrosteron
- c) 30–250 Gewichts-Teile eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums und
- d) 0–400 Gewichts-Teile Vitamin E und/oder N-Acetylcystein

Besonders vorteilhaft enthält die erfindungsgemäße Kombination

- a) 0,8 1, 2 Gewichts-Teile Melatonin,
- b) 25–75 Gewichts-Teile Dehydroepiandrosteron,
- c) 150–250 Gewichts-Teile Vitamin E oder N-Acetylcystein und
- d) 30–70 Gewichts-Teile eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums.

In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Kombination zusätzlich 0,025–0,15

Gewichts-Teile Thyroxin. Hierdurch kann der Schilddrüsenstatus positiv beeinflusst werden.

In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform enthält die Kombination zusätzlich 0,3–2 Gewichts-Teile Östrogene. Der Gehalt an Östrogenen hat vorteilhafte Wirkung bei der Anwendung der erfindungsgemäßen Kombination durch postmenopausale Frauen.

Als nichtsteroidales Antiphlogistikum enthält die erfindungsgemäße Zusammensetzung vorteilhaft Acetylsalicylsäure und/oder Indomethacin.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Kombination zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verlangsamung des Alterungsprozesses und zur Prävention von alterungsbedingten Erkrankungen. Gegenüber der Wirkung der Einzelbestandteile zeigt die erfindungsgemäße Kombination überraschenderweise eine synergistische Wirkung.

Die erfindungsgemäße Kombination kann unter Mitverwendung üblicher Träger- und Hilfsstoffe zu Tabletten verarbeitet werden. Sie kann aber auch unter Verwendung von physiologisch unbedenklichen Lösemitteln als eine Lösung bereitgestellt werden. Um eine möglichst große Flexibilität hinsichtlich der Dosierung der Einzelbestandteile zu erreichen, können diese auch in Form eines Kits bereitgestellt werden, dessen Komponenten zur Anwendung kombiniert werden. In diesem Fall liegen die Bestandteile der Kombination also räumlich getrennt vor. Sie können zeitgleich oder zeitlich versetzt angewandt werden.

Eine wirksame Tagesdosis der erfindungsgemäßen Kombination enthält:

0,5–5 mg Melatonin,
15–150 mg Dehydroepiandrosteron,
30–250 mg eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums und
0–400 mg Vitamin E oder N-Acetylcystein.

Diese Tagesdosis kann durch
25–150 µg und/oder 0,3–2 mg Östrogene ergänzt werden.

Im folgenden wird die Erfindung anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert:

Beispiel 1

Die Bestandteile der erfindungsgemäßen Kombination wurden unter Mitverwendung von Polysorbat, Glycerol, Sorbitol, Zellulose und Talkum als Träger- und Hilfsstoffe in bekannter Weise zu Tabletten verarbeitet, die pro Tablette 1 mg Melatonin, 25 mg DHEA, 100 mg Vitamin E und 50 mg Acetylsalicylsäure enthielten.

Beispiel 2

In gleicher Weise wie in Beispiel 1 wurden Tabletten hergestellt, die zusätzlich zu den dort genannten Inhaltsstoffen 0,5 mg Östrogene enthielten.

Beispiel 3

In gleicher Weise wie in Beispiel 1 wurden Tabletten hergestellt, die zusätzlich zu den dort genannten Inhaltsstoffen 100 µg Thyroxin enthielten.

Patentansprüche

1. Kombination von Wirkstoffen zur Verlangsamung des Alterungsprozesses enthaltend

- a) Melatonin,
- b) Dehydroepiandrosteron und
- c) mindestens ein nichtsteroidales Antiphlogistikum.

2. Kombination nach Anspruch 1, enthaltend zusätzlich

d) Vitamin E und/oder N-Acetylcystein.

3. Kombination nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend

a) 0,5–5 Gewichts-Teile Melatonin,

b) 15–150 Gewichts-Teile Dehydroepiandrosteron,

c) 30–250 Gewichts-Teile eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums und

d) 0–400 Gewichts-Teile Vitamin E oder N-Acetylcystein.

4. Kombination nach Anspruch 3, enthaltend

a) 0,8 1, 2 Gewichts-Teile Melatonin,

b) 25–75 Gewichts-Teile Dehydroepiandrosteron,

c) 30–70 Gewichts-Teile eines nichtsteroidalen Antiphlogistikums und

d) 750–250 Gewichts-Teile Vitamin E oder N-Acetylcystein.

5. Kombination nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich 0,025–0,15 Gewichts-Teile Thyroxin enthält.

6. Kombination nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich 0,3–2 Gewichts-Teile Östrogene enthält.

7. Kombination nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie als nichtsteroidales Antiphlogistikum Acetylsalicylsäure und/oder Indomethacin enthält.

8. Kombination nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe als Mischung oder räumlich getrennt vorliegen.

9. Verwendung der Kombination nach Anspruch 1 bis 8, zur Herstellung eines Arzneimittels.

10. Verwendung der Kombination nach Anspruch 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verlangsamung des Alterungsprozesses und/oder zur Prävention von alterungsbedingten Erkrankungen.

- Leerseite -